ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Foster 100/6 mikrogrami/izsmidzinājumā aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs dozēts izsmidzinājums (no vārstuļa) satur:
100 mikrogramus beklometazona dipropionāta (*Beclometasoni dipropionas*) un 6 mikrogramus formoterola fumarāta dihidrāta (*Formoteroli fumaras dihydricus*).
Tas atbilst piegādātajai devai (no izsmidzinātāja) pa 84,6 mikrogramiem beklometazona dipropionāta un 5,0 mikrogramiem formoterola fumarāta dihidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Aerosols inhalācijām, zem spiediena, šķīdums.

Bezkrāsains līdz dzeltenīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Astma
Foster ir indicēts regulārai astmas ārstēšanai gadījumos, kad kombinēta zāļu (inhalējamo kortikosteroīdu un ilgstošas darbības $bēta_2$-agonistu) lietošana ir piemērota:

- pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts ar inhalējamiem kortikosteroīdiem un pēc vajadzības inhalētu ātras darbības $bēta_2$-agonistu vai;
- pacientiem, kuru stāvoklis jau tiek pietiekami kontrolēts, lietojot gan inhalējamos kortikosteroīdus, gan ilgstošas darbības $bēta_2$-agonistus.

HOPS (Hroniska obstruktīva plaušu slimība)
Simptomātiskai terapijai pacientiem ar smagu HOPS (FEV_1 < 50 % no paredzētās normas) un atkārtotiem paasinājumiem anamnēzē, kuriem saglabājas nozīmīgi simptomi, neskatoties uz regulāru terapiju ar ilgstošas darbības bronhodilatatoriem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Foster ir paredzēts inhalācijām.

Devas
ASTMA
Foster nav paredzēts sākotnējai astmas ārstēšanai. Foster sastāvdaļu deva ir individuāla, un tā jāpiemēro atkarībā no slimības smaguma pakāpes. Tas jāņem vērā, ne tikai uzsākot ārstēšanu ar kombinētām zālēm, bet arī pielāgojot devu. Ja konkrētam pacientam nepieciešama cita kombinētā deva nekā tā, kas ir iekļauta šajā kombinētajā inhalatorā, jānozīmē piemērotas $bēta_2$ agonistu un/vai kortikosteroīdu devas atsevišķos inhalatoros.

Foster sastāvā esošajam beklometazona dipropionātam raksturīga īpaši smalka izmēra daļiņu izkliede, kas izraisa daudz spēcīgāku efektu nekā zāļu formas ar ne īpaši smalku daļiņu izmēra izkliedes beklometazona dipropionātu (100 mikrogrami Foster sastāvā esošā īpaši smalkā beklometazona

dipropionāta atbilst 250 mikrogramiem beklometazona dipropionāta ne īpaši smalku daļiņu zāļu formā). Tādēļ, kopējai lietotajai beklometazona dipropionāta dienas devai, lietojot Foster, jābūt mazākai nekā kopējai dienas devai, lietojot beklometazona dipropionāta ne īpaši smalko daļiņu zāļu formu.
Tas jāņem vērā, kad pacienta terapija tiek mainīta no beklometazona dipropionāta ne īpaši smalko daļiņu zāļu formas uz Foster. Beklometazona dipropionāta devai jābūt mazākai, un tā jāpiemēro atbilstoši pacienta individuālajām vajadzībām.

Pastāv divi ārstēšanas veidi

A. **Pamata terapija**: Foster lieto kā regulāru pamata terapiju ar atsevišķu ātras iedarbības bronhodilatatoru pēc nepieciešamības.
B. **Pamata terapija un simptomu novēršanas terapija**: Foster lieto kā regulāru pamata terapiju un pēc nepieciešamības, parādoties astmas simptomiem.

A. Pamata terapija
Ieteicams, lai pacientiem vienmēr būtu pieejams atsevišķs ātras iedarbības bronhodilatators.

Ieteicamās devas pieaugušajiem, kuri vecāki par 18 gadiem
Viena vai divas inhalācijas divas reizes dienā.
Maksimālā dienas deva ir 4 inhalācijas.

Pamata terapija un simptomu novēršanas terapija
Pacientiem jālieto Foster dienas pamatdeva un papildus jālieto Foster pēc nepieciešamības, parādoties astmas simptomiem. Pacientiem jāiesaka, lai Foster vienmēr būtu pieejams kā glābējzāles.
Foster pamata terapija un simptomu novēršanas terapija it īpaši jāapsver pacientiem ar:

- nepietiekamu astmas kontroli, kuriem regulāri jālieto atvieglotājzāles;
- ar agrākiem astmas simptomu paasinājumiem, kuru novēršanai bija nepieciešama zāļu lietošana.

Pacientiem, kuri papildus pamata terapijai bieži lieto daudzus Foster izsmidzinājumus pēc nepieciešamības, ieteicama rūpīga novērošana saistībā ar iespējamajām no devas atkarīgajām blakusparādībām.

Ieteicamās devas pieaugušajiem, kuri vecāki par 18 gadiem
Pieaugušie (18 gadus veci un vecāki): ieteicamā pamatdeva ir 1 izsmidzinājums divas reizes dienā, veicot vienu izsmidzinājumu no rīta un vienu vakarā.

Simptomu gadījumā pacientiem jālieto 1 papildus izsmidzinājums pēc nepieciešamības. Ja simptomi neizzūd dažu minūšu laikā, jālieto vēl viens papildus izsmidzinājums.

Maksimālā dienas deva ir 8 izsmidzinājumi.

Pacientiem, kuriem nepieciešama bieža ārkārtas inhalāciju lietošana vienas dienas laikā, ļoti svarīgi ir ieteikt meklēt medicīnisko palīdzību. Jāpārvērtē pacientu astmas stāvoklis un jāpārskata pamatterapija.

Ieteicamās devas bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem:
Foster drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem nav pierādīta. Pieejamie dati par Foster lietošanu bērniem vecumā no 5 līdz 11 gadiem un pusaudžiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem ir sniegti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, bet nav iespējams sniegt ieteikumus par devām.

Ārstam regulāri jānovērtē pacienti, lai nodrošinātu, ka Foster deva saglabājas optimāla, un tā jāmaina tikai pēc ārsta ieteikuma. Deva jātitrē līdz mazākajai devai, pie kuras saglabājas efektīva simptomu kontrole. Panākot simptomu kontroli ar mazāko ieteicamo devu, nākamais solis varētu būt atsevišķi lietojama inhalējama kortikosteroīda terapijas izmēģināšana.
Pacientiem jāiesaka lietot Foster katru dienu, pat tad, ja viņiem nav simptomu.

HOPS
Ieteikumi par devām pieaugušajiem no 18 gadu vecuma.

Divi izsmidzinājumi divas reizes dienā.

Īpašas pacientu grupas
Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešana. Nav pieejama informācija par Foster lietošanu pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids
Lai nodrošinātu pareizu zāļu lietošanu, ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam jāparāda pacientam, kā lietot inhalatoru. Zem spiediena esošā, dozētā inhalatora pareiza lietošana ir ārkārtīgi svarīga, lai ārstēšana izdotos. Pacientam jāiesaka rūpīgi izlasīt lietošanas instrukciju un ievērot tajā sniegtos norādījumus.
Foster inhalators ir pieejams ar skaitītāju inhalatora aizmugurē, kas parāda, cik devas ir atlikušas. 120 izsmidzinājumu iepakojumiem, katru reizi, kad pacients nospiež inhalatoru, tiek izsmidzinātas zāles un skaitītājs atskaita nost vienu devu. 180 izsmidzinājumu iepakojumiem, katru reizi, kad pacients nospiež inhalatoru, indikators nedaudz pagriežas un tiek parādītas atlikušas devas ar 20 devu gradāciju. Pacienti jābrīdina nenomest inhalatoru, jo tas vari izraisīt skaitītāja darbības traucējumus, samazinot uzrādīto atlikušo devu skaitu.

Inhalatora pārbaude
Pirms pirmās inhalatora lietošanas reizes vai arī, ja inhalators nav lietots 14 vai vairāk dienas, pacientam viens izsmidzinājums ir jāizsmidzina gaisā, lai pārliecinātos, ka inhalators darbojas. Pārbaudot inhalatoru pirmo reizi, devu skaitītājam jārāda 120 vai 180.
Kad vien tas ir iespējams, pacientam inhalācijas laikā jāatrodas sēdus vai stāvus pozā.

Inhalatora lietošana
1. Pacientam jānoņem aizsargvāciņš no iemutņa un jāpārliecinās, ka iemutnis ir tīrs, tajā nav putekļi un netīrumi vai kādi citi svešķermeņi.
2. Pacientam jāizelpo pēc iespējas lēnāk un dziļāk.
3. Pacientam flakons jātur vertikāli, apgrieztu otrādi un ar lūpām jāapņem iemutni. Iemutnī nedrīkst iekosties.
4. Pacientam vienlaicīgi jāveic lēna un dziļa ieelpa caur muti. Uzsākot ieelpu, jānospiež uz leju inhalators un jāizsmidzina vienu reizi.
5. Pacientam jāaiztur elpu pēc iespējas ilgāk un pēc tam jāatvirza inhalatoru no mutes un lēnām jāizelpo. Nedrīkst izelpot inhalatorā.

Lai izsmidzinātu vēl vienu izsmidzinājumu, pacientam jātur inhalators vertikālā veidā apmēram pusminūti un jāatkārto 2. - 5. punktā aprakstītās darbības.
SVARĪGI: 2. – 5. punktā aprakstītās darbības nedrīkst veikt pārāk ātri.

Pēc lietošanas pacientam jāuzliek atpakaļ inhalatora aizsargvāciņš un jāpārbauda devu skaitītājs.

Pacientam jāiesaka iegādāties jaunu inhalatoru, kad devu skaitītājā vai devu indikatorā norādītais atlikušo devu skaits ir 20. Pacientiem jāpārstāj lietot inhalators, ja skaitītājs rāda 0, jo atlikušie izsmidzinājumi ierīcē var nenodrošināt pilnas devas izsmidzināšanu.

Ja pēc inhalācijas no inhalatora vai mutes malām parādās migla, procedūra jāatkārto sākot ar 2. punktu.

Pacientiem ar vājām rokām var būt vieglāk turēt inhalatoru ar abām rokām. Tādēļ rādītājpirksti jānovieto uz inhalatora flakona augšpuses un abi īkšķi – uz tā pamatnes.

Pacientiem pēc inhalācijas jāizskalo mute ar ūdeni vai jāiztīra zobi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tīrīšana
Pacientam jāiesaka rūpīgi izlasīt norādījumus par tīrīšanu lietošanas instrukcijā. Ikdienas inhalatora tīrīšanai pacientiem jānoņem iemutņa vāciņš un jāizslauka iemutņa iekšpuse un jānoslauka ārpuse ar sausu drāniņu. Inhalatora tīrīšanai nedrīkst izņemt flakonu no izsmidzinātāja un nedrīkst izmantot ūdeni vai citus šķidrumus.

Pacienti, kuriem ir grūtības sinhronizēt aerosola izsmidzināšanu un ieelpu, var izmantot AeroChamber Plus® krājtelpu. Ārstam, farmaceitam vai medmāsai jāsniedz norādījumi par pareizu inhalatora un krājtelpas lietošanu un apiešanos, un jāpārbauda kā pacients to lieto, lai nodrošinātu optimālu inhalējamo zāļu piegādi plaušās. To var nodrošināt pacientiem, kuri lieto AeroChamber Plus® ar vienu nepārtrauktu seklu un dziļu ieelpu caur krājtelpu, bez jebkādas kavēšanās starp izmidzinājumu un ieelpu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret beklometazona dipropionātu, formoterola fumarāta dihidrātu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Foster jālieto ievērojot piesardzību (kas var iekļaut arī novērošanu) pacientiem ar sirds aritmijām, it īpaši ar trešās pakāpes atrioventrikulāro blokādi un tahiaritmijām (paātrināta un/vai neregulāra sirdsdarbība), idiopātisku subvalvulāru aortas stenozi, hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju, smagu sirds slimību, it īpaši akūta miokarda infarkta gadījumā, išēmisku sirds slimību, sastrēguma sirds mazspēju, okluzīvām asinsvadu slimībām, it īpaši arteriosklerozi, arteriālo hipertensiju un aneirismu.
Piesardzība jāievēro arī ārstējot pacientus ar diagnosticētu vai iespējamu pagarinātu QTc intervālu, kas ir vai nu iedzimts, vai zāļu izraisīts (QTc > 0,44 sekundes). Formoterols pats par sevi var izraisīt QTc intervāla pagarināšanos.

Piesardzība jāievēro arī lietojot Foster pacientiem ar tireotoksikozi, cukura diabētu, feohromocitomu un neārstētu hipokaliēmiju.

Bēta-agonistu terapija var izraisīt potenciāli bīstamu hipokaliēmiju. Īpaša piesardzība ieteicama smagas astmas gadījumā, jo hipoksija šo ietekmi var pastiprināt. Hipokaliēmiju var pastiprināt arī vienlaicīga ārstēšana ar citām zālēm, kas var izraisīt hipokaliēmiju, piemēram, ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem un diurētiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ieteicams ievērot piesardzību arī nestabilas astmas gadījumā, kad var tikt izmantoti vairāki „glābšanas" bronhodilatatori. Šādās situācijās ieteicams novērot kālija līmeni serumā.

Formoterola inhalācija var paaugstināt glikozes līmeni asinīs. Tādēļ pacientiem ar diabētu rūpīgi jānovēro glikozes līmenis asinīs.

Ja tiek plānota anestēzija ar halogēniem anestēzijas līdzekļiem, jānodrošina, lai Foster netiktu lietots vismaz 12 stundas pirms anestēzijas sākuma, jo pastāv sirds aritmiju risks.

Tāpat kā visas inhalējamas, kortikosteroīdus saturošas zāles, Foster jālieto ar piesardzību pacientiem ar aktīvu vai neaktīvu plaušu tuberkulozi, elpceļu sēnīšu vai vīrusu infekcijām.

Foster lietošanu nav ieteicams pārtraukt strauji.
Ja pacientiem šķiet, ka ārstēšana nav efektīva, jāvēršas pēc medicīniskās palīdzības. Biežāka glābšanas bronhodilatatoru lietošana liecina par pamatslimības pasliktināšanos un šajā gadījumā nepieciešams atkārtoti izvērtēt astmas terapiju. Pēkšņa un progresējoša astmas vai HOPS kontroles pasliktināšanās ir potenciāli dzīvību apdraudoša, un pacientam jāveic neatliekama medicīniska novērtēšana. Jāapsver nepieciešamība palielināt kortikosteroīdu (inhalējamu vai iekšķīgu) devu vai uzsākt terapiju ar antibiotiskajiem līdzekļiem, ja pastāv aizdomas par infekciju.
Pacienti nedrīkst uzsākt Foster lietošanu slimības saasinājuma laikā, vai arī, ja viņiem ir nozīmīga stāvokļa pasliktināšanās vai akūti progresējoša astma. Foster terapijas laikā var rasties nopietnas, ar astmu saistītas blakusparādības un saasinājumi. Ja pēc Foster terapijas sākšanas astmas simptomi saglabājas nekontrolēti vai pasliktinās, pacientiem jālūdz turpināt ārstēšanu, bet arī vērsties pēc medicīniskās konsultācijas.
Tāpat kā cita veida inhalācijas terapijas gadījumā, iespējamas paradoksālas bronhospazmas ar tūlītēju sēkšanas pastiprināšanos un elpas trūkumu uzreiz pēc devas lietošanas. Tās nekavējoties jānovērš ar ātras darbības inhalējamu bronhodilatatoru. Foster lietošana nekavējoties jāpārtrauc, pacients jānovērtē

un, ja nepieciešams, jāuzsāk cita terapija.

Foster nedrīkst izmantot kā pirmo astmas ārstēšanas līdzekli.
Akūtu astmas lēkmju ārstēšanai pacientiem jāiesaka vienmēr nēsāt līdzi ātras darbības bronhodilatatoru – vai nu Foster (pacientiem, kuri lieto Foster pamata terapijā un simptomu novēršanas terapijā vai arī atsevišķu ātras darbības bronhodilatatoru (pacientiem, kuri lieto Foster tikai pamata terapijā*)*.

Pacientiem jāatgādina lietot Foster katru dienu kā noteikts, pat tad ja simptomu nav. Foster jālieto simptomu novēršanai, parādoties astmas simptomiem, bet tas nav paredzēts regulārai profilaktiskai lietošanai, piemēram, pirms slodzes. Šajos gadījumos jālieto atsevišķs īsas darbības bronhodilatators.

Panākot astmas simptomu kontroli, var apsvērt pakāpenisku Foster devas samazināšanu. Devas samazināšanas laikā ir svarīgi regulāri novērtēt pacienta stāvokli. Jālieto mazākā efektīvā Foster deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot jebkuru inhalējamo kortikosteroīdu, iespējama sistēmiska iedarbība, it īpaši lietojot lielas devas, kas nozīmētas ilgstošai lietošanai. Lietojot inhalējamos kortikosteroīdus, šādu efektu rašanās iespēja ir daudz mazāka nekā lietojot perorālos kortikosteroīdus. Iespējamā sistēmiskā iedarbība ir: Kušinga sindroms, kušingoīds ārējais izskats, virsnieru nomākums, kaulu minerālblīvuma samazināšanās, augšanas aizkavēšanās bērniem un pusaudžiem, katarakta un glaukoma, un daudz retākos gadījumos dažādi psihiski vai uzvedības traucējumi, tajā skaitā, psihomotora hiperaktivitāte, miega traucējumi, depresija vai agresija (it īpaši bērniem).
Tādēļ ir svarīgi regulāri novērtēt pacienta stāvokli, un inhalējamo kortikosteroīdu deva ir jāsamazina līdz vismazākajai devai, pie kuras saglabājas efektīva astmas kontrole.

Vienas devas farmakokinētiskie dati (skatīt 5.2. apakšpunktu) liecina, ka Foster lietošana ar AeroChamber Plus® krājtelpu, salīdzinājumā ar parasto izsmidzinātāju, nepalielina formoterola kopējo sistēmisko iedarbību un samazina beklmometazona-17-monopropionāta sistēmisko iedarbību, lai gan palielinās neizmainīta beklometazona dipropionāta daudzums, kas sasniedz sistēmisko asinsriti no plaušām; tomēr, tā kā nemainās beklometazona dipropionāta un tā aktīvā metabolīta kopējā sistēmiskā iedarbība, nav sagaidāms palielināts sistēmisko efektu risks, ja Foster lieto ar šo krājtelpu.

Ilgstoša pacientu ārstēšana ar lielām inhalējamo kortikosteroīdu devām var izraisīt virsnieru dziedzera darbības nomākumu un akūtu virsnieru dziedzera darbības krīzi. Īpaši lielam riskam pakļauti bērni, kuri jaunāki par 16 gadiem un lieto/inhalē beklometazona dipropionāta devas, kas pārsniedz ieteicamās devas. Situācijas, kas var potenciāli izraisīt akūtu virsnieru dziedzera darbības krīzi, ir trauma, operācija, infekcija vai jebkāda strauja devas samazināšana.
Novērotie simptomi parasti ir nenoteikti, un tie var būt: anoreksija, sāpes vēderā, ķermeņa masas samazināšanās, nogurums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, hipotensija, apziņas traucējumi, hipoglikēmija un krampji. Stresa vai plānotas operācijas laikā jāapsver papildus sistēmisko kortikosteroīdu lietošana.
Mainot pacientu terapiju uz Foster, jāievēro piesardzība, it īpaši ja pastāv iemesls uzskatīt, ka iepriekšējā sistēmiskā steroīdu terapija izraisījusi virsnieru dziedzera darbības traucējumus.

Pacientiem, kuri maina terapiju no iekšķīgi lietojamiem uz inhalējamiem kortikosteroīdiem, vēl ievērojamu laiku var saglabāties virsnieru dziedzera darbības traucējumi. Pacienti, kuriem iepriekš bijusi nepieciešama lielu devu glābšanas kortikosteroīdu terapija, vai pacienti, kuri saņēmuši ilgstošu terapiju ar lielām inhalējamo kortikosteroīdu devām, arī var būt pakļauti riskam. Atlieku traucējumu iespēja vienmēr jāpatur prātā neparedzētās un plānotās situācijās, kas varētu izraisīt stresu, un jāapsver piemērota kortikosteroīdu terapija. Pirms plānotajām procedūrām var būt nepieciešams speciālista padoms, lai novērtētu virsnieru dziedzera traucējumu pakāpi.

<u>Pneimonija HOPS slimniekiem</u>
Inhalējamos kortikosteroīdus lietojošiem HOPS slimniekiem novērots palielināts pneimonijas, arī tādas pneimonijas, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija, biežums. Ir daži pierādījumi par pneimonijas riska pieaugumu līdz ar steroīdu devas palielināšanos, taču tas nav viennozīmīgi pierādīts visos pētījumos. Pārliecinošu klīnisko pierādījumu pneimonijas riska apmēra atšķirībām starp dažādiem vienas grupas

inhalējamiem kortikosteroīdiem nav. Ārstiem jāsaglabā modrība attiecībā uz pneimonijas iespējamo rašanos HOPS slimniekiem, jo šādu infekciju klīniskās pazīmes pārklājas ar HOPS paasinājumu simptomiem.
Pneimonijas riska faktori HOPS slimniekiem ir smēķēšana, lielāks vecums, zems ķermeņa masas indekss (ĶMI) un smaga HOPS.

Pacientiem jāiesaka pēc nozīmētās devas inhalācijas izskalot muti vai iztīrīt zobus, lai samazinātu orofaringeālas *Candida* infekcijas risku.

Foster satur nelielu daudzumu etilspirta - 7 mg vienā izsmidzinājumā, kas ir līdzvērtīgi 0,20 mg/kg katrā devā (divos izsmidzinājumos). Tomēr, lietojot ieteiktajās devās, etilspirta daudzums ir niecīgs, un tas nepakļauj pacientus riskam.

Redzes traucējumi
Saistībā ar sistēmisku un lokālu kortikosteroīdu lietošanu var tikt ziņots par redzes traucējumiem. Ja pacientam ir tādi simptomi kā neskaidra redze vai citi redzes traucējumi, jāapsver pacienta norīkošana pie oftalmologa, lai novērtētu to iespējamos cēloņus, kas var būt, piemēram, katarakta, glaukoma vai tādas retas slimības kā centrāla seroza horioretinopātija (CSHR), par ko ir ziņots pēc kortikosteroīdu sistēmiskas un lokālas lietošanas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība
Esterāzes enzīmu mediētais beklometazona dipropionāta metabolisms ir ļoti ātrs.
Beklometazons ir mazāk atkarīgs no CYP3A metabolisma, nekā daži citi kortikosteroīdi, un kopumā mijiedarbība ir maz ticama; tomēr nevar izslēgt sistēmiskās iedarbības iespēju, vienlaicīgi lietojot ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ritonavīru, kobicistatu), tādēļ, lietojot šādus līdzekļus, ieteicams ievērot piesardzību un veikt atbilstošu uzraudzību.

Farmakodinamiskā mijiedarbība
Pacientiem ar astmu jāizvairās no bēta blokatoru (tajā skaitā acu pilienu) lietošanas. Ja bēta blokatori jālieto nepārvaramu iemeslu dēļ, formoterola iedarbība samazināsies vai izzudīs.
No otras puses, vienlaicīga citu bēta adrenerģisku zāļu lietošana var izraisīt potenciāli papildinošu ietekmi, tādēļ nozīmējot teofilīnu vai citas bēta adrenerģiskās zāles vienlaicīgi ar formoterolu, jāievēro piesardzība.
Vienlaicīga lietošana ar hinidīnu, disopiramīdu, prokainamīdu, fenotiazīniem, antihistamīniem, monoamīnoksidāzes inhibitoriem un tricikliskajiem antidepresantiem var pagarināt QTc intervālu un palielināt kambaru aritmiju risku.

Turklāt, L-dopas, L-tiroksīna, oksitocīna un alkohola lietošana var samazināt sirds toleranci pret $bēta_2$ simpatomimētiskajiem līdzekļiem.
Vienlaicīga lietošana ar monoamīnoksidāzes inhibitoriem vai līdzekļiem ar līdzīgām īpašībām piemēram, furazolidonu un prokarbazīnu, var veicināt hipertensīvas reakcijas.
Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem anestēziju ar halogēniem ogļūdeņraža savienojumiem, ir palielināts aritmiju risks.
Vienlaicīga lietošana ar ksantīna atvasinājumiem, steroīdiem vai diurētiskajiem līdzekļiem var pastiprināt iespējamo $bēta_2$ agonistu hipokaliēmisko iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pacientiem, kuri lieto uzpirkstītes glikozīdus, hipokaliēmija var palielināt noslieci uz aritmijām.
Foster satur nelielu daudzumu etilspirta. Īpaši jutīgiem pacientiem, kuri lieto disulfirāmu vai metronidazolu, pastāv teorētiska mijiedarbības iespēja.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Nav pieredzes un pierādījumu par nesējvielas HFA-134a lietošanas drošumu cilvēkiem, lietojot to grūtniecības vai barošanas ar krūti periodā. Tomēr pētījumos par HFA-134a ietekmi uz dzīvnieku reproduktīvajām funkcijām un embriofetālo attīstību nav atklātas nekādas klīniski nozīmīgas blakusparādības.

Grūtniecība
Nav atbilstošu klīnisko datu par Foster lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērots, ka beklometazona dipropionāta un formoterola kombinācija izteiktas sistēmiskas iedarbības rezultātā izraisīja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu - „Preklīniskie dati par drošumu"). $Bēta_2$ simpatomimētisko līdzekļu tokolītiskās ietekmes dēļ, īpaša piesardzība jāievēro pirmsdzemdību periodā. Formoterolu nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, it īpaši tās beigu stadijā vai dzemdību laikā, ja vien ir pieejami citi (drošāki) līdzekļi. Foster lietošana grūtniecības laikā ir pieļaujama tikai tādā gadījumā, ja sagaidāmais ieguvums attaisno iespējamo risku.

Barošana ar krūti
Nav atbilstošu klīnisko datu par Foster lietošanu barošanas ar krūti periodā cilvēkiem.
Lai arī nav pieejami dati par pētījumiem ar dzīvniekiem, ir pamats uzskatīt, ka beklometazona dipropionāts, tāpat kā citi kortikosteroīdi, izdalās ar mātes pienu.
Lai arī nav zināms, vai formoterols izdalās cilvēku mātes pienā, tas atklāts dzīvnieku mātīšu pienā.
Foster lietošana mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, ir pieļaujama tikai tādā gadījumā, ja sagaidāmais ieguvums attaisno iespējamo risku.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav sagaidāma jebkāda Foster ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Tā kā Foster satur beklometazona dipropionātu un formoterola fumarāta dihidrātu, sagaidāmas ar katru no šīm vielām saistītas blakusparādības gan veida, gan smaguma ziņā.
Pēc abu sastāvdaļu vienlaicīgas lietošanas nav novērotas papildus blakusparādības.
Ar beklometazona dipropionāta un formoterola fiksēto kombināciju (Foster) un atsevišķu sastāvdaļu lietošanu saistītās blakusparādības ir norādītas zemāk, tās sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Sastopamības biežums definēts kā: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥1/10 000 līdz < 1/1000) un ļoti reti (≤1/10 000).
Biežas un retākas blakusparādības tika iegūtas no klīnisko pētījumu datiem ar astmas un HOPS pacientiem.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādības	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Faringīts, mutes dobuma kandidoze, pneimonija* (HOPS slimniekiem)	Bieži
	Gripa, mutes dobuma sēnīšu infekcija, rīkles, mutes dobuma, barības vada kandidoze, ārējo dzimumorgānu un maksts kandidoze, gastroenterīts, sinusīts, rinīts	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Granulocitopēnija	Retāk
	Trombocitopēnija	Ļoti reti
Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģisks dermatīts	Retāk
	Paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā, eritēma, lūpu, sejas, acu un rīkles tūska	Ļoti reti
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Virsnieru dziedzera darbības nomākums	Ļoti reti
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija, hiperglikēmija	Retāk
Psihiskie traucējumi	Nemiers	Retāk
	Psihomotora hiperaktivitāte, miega traucējumi, trauksme, depresija, agresija, izmaiņas uzvedībā (galvenokārt bērniem)	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži
	Trīce, reibonis	Retāk

Acu bojājumi	Neskaidra redze (skatīt arī 4.4. apakšpunktu)	Nav zināms
	Glaukoma, katarakta	Ļoti reti
Ausu un labirinta bojājumi	Otosalpingīts	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves, pagarināts koriģētais QT intervāls elektrokardiogrammā, izmaiņas elektrokardiogrammā, tahikardija, tahiaritmija, priekškambaru mirdzēšana*	Retāk
	Kambaru ekstrasistoles, stenokardija	Reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hiperēmija, pietvīkums	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Disfonija	Bieži
	Klepus, produktīvs klepus, rīkles kairinājums, astmatiskā krīze	Retāk
	Paradoksālas bronhospazmas	Reti
	Aizdusa, astmas saasināšanās	Ļoti reti
Kuņģa - zarnu trakta traucējumi	Caureja, sausuma sajūta mutē, dispepsija, disfāgija, dedzinoša sajūta lūpās, slikta dūša, disgeizija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze, izsitumi, pastiprināta svīšana, nātrene	Retāk
	Angioedēma	Reti
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas, mialģija	Retāk
	Augšanas atpalicība bērniem un pusaudžiem	Ļoti reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nefrīts	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēra tūska	Ļoti reti
Izmeklējumi	Palielināts C-reaktīvā proteīna daudzums, palielināts trombocītu skaits, palielināts brīvo taukskābju līmenis, palielināts insulīna līmenis asinīs, palielināts ketonvielu līmenis asinīs, samazināts kortizola līmenis asinīs*	Retāk
	Paaugstināts asinsspiediens, pazemināts asinsspiediens	Reti
	Samazināts kaulu blīvums	Ļoti reti

* Viens saistīts nopietns pneimonijas gadījums tiks ziņots vienam pacientam, kurš pivotāla klīniskajā pētījumā HOPS pacientiem lietoja Foster. Citas blakusparādības, kas novērotas saistībā ar Foster lietošanu HOPS klīnisko pētījumu laikā, bija: samazināts kortizola līmenis asinīs un priekškambaru mirdzēšana.

Tāpat kā lietojot citus inhalāciju terapijas līdzekļus, iespējamas paradoksālas bronhospazmas (skatīt 4.4. apakšpunktu - „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
Starp novērotajām blakusparādībām ar formoterola lietošanu parasti ir saistītas šādas blakusparādības: hipokaliēmija, galvassāpes, trīce, sirdsklauves, klepus, muskuļu spazmas un pagarināts QTc intervāls.
Blakusparādības, kas parasti saistītas ar beklometazona dipropionāta lietošanu, ir: mutes dobuma sēnīšu infekcijas, mutes dobuma kandidoze, disfonija, rīkles kairinājums.
Disfoniju un kandidozi var novērst izskalojot muti vai iztīrot zobus pēc šo zāļu lietošanas. Simptomātisku kandidozi var ārstēt ar lokāli lietojamiem pretsēnīšu līdzekļiem, nepārtraucot ārstēšanu ar Foster.
Inhalējamo kortikosteroīdu (piemēram, beklometazona dipropionāta) sistēmiskā iedarbība var rasties īpaši tādos gadījumos, kad tie lietoti lielās devās, kas nozīmētas ilgstošam periodam, un tā var izpausties kā virsnieru dziedzera darbības nomākums, kaulu minerālblīvuma samazināšanās, augšanas atpalicība bērniem un pusaudžiem, katarakta un glaukoma (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).
Iespējamas arī paaugstinātas jutības reakcijas, tajā skaitā, izsitumi, nātrene, nieze, apsārtums un acu, sejas, lūpu un rīkles pietūkums.

Pediatriskā populācija

12 nedēļu pētījumā pusaudžu vecuma pacientiem ar astmu Foster drošuma profils neatšķīras no beklometazona dipropionāta monoterapijas drošuma profila.
Foster eksperimentālās pediatriskās zāļu formas (50/6 mikrogrami beklometazona dipropionāta un formoterola fumarāta izsmidzinājumā) lietošana 5 līdz 11 gadus veciem bērniem ar astmu 12 nedēļas uzrādīja līdzīgu drošuma profilu kā reģistrētiem un apgrozībā esošiem līdzekļiem, kas satur tikai formoterolu un beklometazona dipropionātu.
Tomēr šai pašai Foster 50/6 mikrogrami pediatriskajai zāļu formai, lietojot to astmātiskiem bērniem vecumā no 5 līdz 11 gadiem 2 nedēļas, netika pierādīts līdzvērtīgums ar brīvas kombinācijas apgrozībā esošiem līdzekļiem, kas satur tikai formoterolu un beklometazona dipropionātu, attiecībā uz apakšstilba augšanas ātruma rādītāju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Astmas slimniekiem pētītas Foster inhalējamās devas līdz pat divpadsmit kumulatīvām izmidzināšanas reizēm (kopējais beklometazona dipropionāta daudzums – 1200 mikrogrami, formoterola – 72 mikrogrami). Šādas kumulatīvas devas neizraisīja patoloģisku ietekmi uz dzīvībai svarīgām funkcijām un netika novērotas ne nopietnas, ne smagas blakusparādības.

Pārāk lielas formoterola devas var izraisīt tipisku bēta$_2$-adrenerģisko agonistu iedarbību: sliktu dūšu, vemšanu, galvassāpes, trīci, miegainību, sirdsklauves, tahikardiju, kambaru aritmijas, pagarinātu QTc intervālu, metabolisko acidozi, hipokaliēmiju, hiperglikēmiju.

Formoterola pārdozēšanas gadījumā nepieciešama atbalstoša un simptomātiska ārstēšana. Smagos gadījumos pacients jāhospitalizē. Jāapsver kardioselektīvo bēta-adrenerģisko blokatoru lietošana, bet tie jālieto ļoti uzmanīgi, jo bēta-adrenerģiskie blokatori var izraisīt bronhospazmas. Jānovēro kālija līmenis serumā.

Akūta beklometazona dipropionāta inhalācija lielākā devā par ieteikto var izraisīt īslaicīgu virsnieru dziedzera darbības nomākumu. Šādos gadījumos neatliekama palīdzība nav nepieciešama, jo virsnieru dziedzera darbība atjaunojas pāris dienu laikā, ko var novērot, pārbaudot kortizola līmeni plazmā. Šādiem pacientiem ārstēšana jāturpina ar devu, kas ir pietiekama astmas kontrolei.
Hroniska inhalējamā beklometazona dipropionāta pārdozēšana: virsnieru dziedzera darbības nomākuma risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Var būt nepieciešamas novērot virsnieru dziedzera rezervi. Ārstēšana jāturpina ar devu, kas ir pietiekama astmas kontrolei.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, inhalējamie adrenerģiski līdzekļi.
ATĶ kods: R03AK08

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība
Foster satur beklometazona dipropionātu un formoterolu. Abām šīm aktīvajām vielām ir dažādi darbības mehānismi. Tāpat kā ar citām inhalējamo kortikosteroīdu un bēta$_2$-agonistu kombinācijām, novērota papildinoša iedarbība attiecībā uz astmas saasinājumu mazināšanu.

Beklometazona dipropionāts
Beklometazona dipropionātam, ko lieto inhalāciju veidā ieteicamajās devās, piemīt glikokortikoīdu

pretiekaisuma ietekme plaušās, kas izraisa simptomu un astmas saasinājuma samazināšanos, ar mazāk izteiktām blakusparādībām nekā gadījumos, kad kortikosteroīdi tiek lietoti sistemātiski.

Formoterols
Formoterols ir selektīvs bēta2-adrenerģiskais agonists, kas izraisa bronhu gludo muskuļu atslābšanu pacientiem ar atgriezenisku elpceļu nosprostošanos. Bronhus paplašinošā darbība sākas ātri – 1 – 3 minūšu laikā pēc inhalācijas, un pēc vienreizējas devas lietošanas tā ilgst 12 stundas.

ASTMA
Foster pamata terapijas klīniskā efektivitāte
Klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem formoterola pievienošana beklometazona dipropionātam uzlaboja astmas simptomus un plaušu darbību, kā arī samazināja saasinājumus.
24 nedēļu ilgā pētījumā Foster ietekme uz plaušu darbību bija vismaz vienāda ar nefiksētas devas beklometazona dipropionāta un formoterola kombināciju, un tā bija labāka nekā lietojot beklometazona dipropionātu vienu pašu.

Foster pamata terapijas un simptomu novēršanas terapijas klīniskā efektivitāte
48 nedēļu ilgā paralēlu grupu pētījumā, kurā piedalījās 1701 astmas pacienti, Foster efektivitāte, lietojot pamata terapijā (1 izsmidzinājums divas reizes dienā) un simptomu novēršanas terapijā (līdz pat 8 izsmidzinājumi dienā), tika salīdzināta ar Foster, lietojot pamata terapijā (1 izsmidzinājums divas reizes dienā) plus salbutamols pēc nepieciešamības, pieaugušajiem pacientiem ar nekontrolētu vidēji smagu līdz smagu astmu. Rezultāti liecina, ka Foster lietošana pamata terapijā un simptomu novēršanas terapijā nozīmīgi pagarināja laiku līdz pirmajam smagajam paasinājumam(*), salīdzinājumā ar Foster lietošanu pamata terapijā plus salbutamola lietošana pēc nepieciešamības ($p<0,001$ gan ITT, gan PP populācijā). Smaga astmas saasinājuma sastopamība pacientiem/gadā bija būtiski samazināta pamatterapijā un simptomu novēršanas terapijā salīdzinājumā ar salbutamola grupu: attiecīgi 0,1476 un 0,2239 (statistiski nozīmīgs samazinājums ($p<0,001$)). Pacientiem, kuri lietoja Foster pamata terapijā un simptomu novēršanas terapijā, tika novērota klīniski nozīmīga astmas kontroles uzlabošanās. Vidējais atvieglotājzāļu inhalāciju daudzums dienas laikā un pacientu daļa, kuri lietoja atvieglotājzāles, samazinājās līdzīgi abās grupās.

Piezīme*: smags saasinājums tika definēts kā astmas pasliktināšanās, kā rezultātā bija nepieciešama hospitalizācija vai neatliekamā palīdzība stacionārā, vai arī sistēmisko steroīdu lietošana bija nepieciešama vairāk kā 3 dienas ilgi.

Citā klīniskajā pētījumā, vienreizēja Foster 100/6 mikrogramu deva nodrošināja ātru bronhus paplašinošu iedarbību un ātru elpas trūkuma simptomu atvieglojumu, līdzīgi kā tas ir lietojot 200 mikrogrami/devā salbutamolu astmas pacientiem, kad bronhu sašaurināšanai tika lietots metaholīns.

Pediatriskā populācija
12 nedēļu pētījumā pusaudžu vecuma pacientiem ar astmu Foster (100/6 mikrogrami) nebija pārāks par beklometazona dipropionāta monoterapiju, ne attiecībā uz plaušu funkcionālajiem rādītājiem (primārais mērķa kritērijs: rīta maksimālās izelpas plūsmas (PEF) izmaiņas pirms devas lietošanas), sekundārajiem efektivitātes rādītājiem, ne arī attiecībā uz klīniskā iznākuma rādītājiem.
Vienas Foster pediatriskās eksperimentālās zāļu formas (50/6 mikrogrami beklometazona dipropionāta un formoterola fumarāta izsmidzinājumā) devas bronhus paplašinošo iedarbību, ievadot ar Aerochamber Plus 5 līdz 11 gadus veciem bērniem ar astmu, izvērtēja salīdzinot ar nefiksētas devas kombinācijas apgrozībā esošu beklometazona dipropionātu un formoterola fumarātu. Foster 50/6 līdzvērtīgums pret nefiksētas devas kombināciju tika pierādīts attiecībā uz vidējo FEV_1, ko izvērtēja 12 stundas pēc lietošanas no rīta, jo 95 % TI koriģētās vidējās atšķirības apakšējā ticamības robeža bija -0,047 l, kas bija lielāka par iepriekš plānoto līdzvērtīguma robežu - 0,1 l.
Foster 50/6 mikrogrami izsmidzinājumā peditariskās zāļu formas lietošana ar Aerochamber Plus 5 līdz 11 gadus veciem bērniem ar astmu 12 nedēļas neuzrādīja pārākumu pret beklometazona dipropionāta monoterapiju un netika pierādīts līdzvērtīgums ar nefiksētas devas kombinācijas beklometazona dipropionātu un formoterola fumarātu attiecībā uz plaušu funkcijas raksturlielumiem (primārais mērķa kritērijs: rīta FEV_1 izmaiņas pirms devas lietošanas).

HOPS
Divos 48 nedēļu pētījumos tika izvērtēta ietekme uz plaušu darbību un paasinājuma sastopamības biežums (kas tika definēts kā iekšķīgi lietojamo steroīdu terapiju kursi un/vai antibiotisko līdzekļu terapijas kursi un/vai hospitalizācija) pacientiem ar smagu HOPS (30 % < FEV_1 < 50 %).

Viens pivotāls pētījums uzrādīja būtisku plaušu darbības uzlabošanos (primārā galarezultāta izmaiņas FEV_1 pirms devas), salīdzinājumā ar formoterolu pēc 12 nedēļu terapijas (pielāgotās vidējas atšķirības starp Foster un formoterolu: 69 ml), kā arī katras vizītes laikā visa terapijas kursa laikā (48 nedēļas). Pētījums uzrādīja, ka vidējais paasinājumu skaits uz pacientu/gadā (paasinājuma sastopamības biežums, kombinētais primārais galarezultāts) visā 48 nedēļu terapijas periodā kopumā 1199 pacientiem ar smagu HOPS, lietojot Foster, statistiski būtiski samazinājās, salīdzinājumā ar formoterola lietošanu (vidējais pielāgotais sastopamības biežums – 0,80, salīdzinājumā ar 1,12 formoterola grupā, pielāgotais sastopamības biežums 0,72, p<0,01). Bez tam, Foster, salīdzinājumā ar formoterolu, statistiski būtiski pagarināja laiku līdz pirmajam paasinājumam. Foster pārākums pār formoterolu attiecībā uz paasinājuma sastopamības biežumu arī tika pierādīts pacientu apakšgrupās, kurās vienlaicīgi lietoja (apmēram 50 % katrā terapijas grupā) vai nelietoja tiotropīna bromīdu.

Cits pivotālais pētījums, kas bija trīs grupu, randomizēts paralēlu grupu pētījums ar 718 pacientiem, apstiprināja Foster pārākumu, salīdzinājumā ar formoterolu, attiecībā uz FEV_1 pirms devas terapijas beigās (48 nedēļas) un neuzrādīja Foster pārākumu uz šo pašu rādītāju, salīdzinājumā ar fikisētu budesonīda/formoterola devu kombināciju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Aktīvo vielu - beklometazona dipropionāta un formoterola – sistēmiskā iedarbība fiksētā kombinācijā Foster tika salīdzināta ar atsevišķi lietotām sastāvdaļām.

Farmakokinētiskajā pētījumā, kas tika veikts ar veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma vienu devu Foster fiksētās kombinācijas (4 izsmidzinājumi pa 100/6 mikrogramiem) vai vienu devu beklometazona dipropionāta CFC (4 izsmidzinājumi pa 250 mikrogramiem) un formoterolu HFA (4 izsmidzinājumi pa 6 mikrogramiem), beklometazona dipropionāta galvenā aktīvā metabolīta (beklometazona-17-monopropionāta) AUC, un tā maksimālā koncentrācija plazmā bija, attiecīgi, par 35 % un 19 % zemāka, lietojot fiksēto kombināciju, nekā ne īpaši smalku daļiņu beklometazona dipropionāta CFC zāļu formu, bet uzsūkšanās notika ātrāk (0,5 stundas salīdzinājumā ar 2 stundām), lietojot fiksēto kombināciju, salīdzinājumā ar ne īpaši smalku daļiņu beklometazona dipropionāta CFC zāļu formu vienu pašu.
Formoterola maksimālā koncentrācija plazmā pēc fiksētās vai ekstemporārās kombinācijas lietošanas bija līdzīga, un sistēmiskā iedarbība bija nedaudz lielāka, lietojot Foster, salīdzinājumā ar ekstemporālo kombināciju.

Netika atklāti nekādi pierādījumi par farmakokinētisku vai farmakodinamisku (sistēmisku) mijiedarbību starp beklometazona dipropionātu un formoterolu.
AeroChamber Plus® krājtelpas izmantošana, salīdzinājumā ar parasto izsmidzinātāju, kas pētīts pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem, palielināja beklometazona dipropionāta aktīvā metabolīta beklmometazona-17-monopropionāta un formoterola piegādi plaušām par attiecīgi 41 % un 45 %. Kopējā formoterola sistēmiskā iedarbība neizmainījās, bet samazinājās par 10 % beklmometazona-17-monopropionātam un palielinājās neizmainītam beklometazona dipropionātam.
Plaušu izgulsnējuma pētījumā ar stabiliem HOPS pacientiem, veseliem brīvprātīgajiem un astmas pacientiem, tika novērots, ka apmēram, 33 % nominālās devas HOPS pacientiem izgulsnējas plaušās, salīdzinājumā ar 34 % veseliem brīvprātīgajiem un 31 % astmas pacientiem. Beklometazona 17-monopropionāta un formoterola iedarbība plazmā bija salīdzināmi visās trīs grupās 24 stundu laikā pēc izsmidzinājuma inhalācijas. Kopējā beklometazona iedarbība pacianētiem ar HOPS bija lielāka salīdzinājumā ar iedarbību astmas pacientiem un veseliem brīvprātīgajiem.

Pediatriskā populācija
Vienas devas farmakokinētikas pētījumā (4 izsmidzinājumi pa 100/6 mikrogramiem), lietojot 12 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem ar astmu, Foster nebija bioekvivalents ar nefiksētas devas kombinācijas īpaši smalka izmēra daļiņu beklometazona dipropionātu un formoterolu. Šis rezultāts nebija atkarīgs no tā,

vai tika izmantota krājtelpa (AeroChamber Plus®), vai arī tā netika izmantota.
Gadījumos, kad netika izmantota krājtelpa, pieejamie dati liecina par zemāku Foster inhalējamās kortikosteroīda sastāvdaļas maksimālo koncentrāciju, salīdzinājumā ar nefiksētas devas kombināciju (beklometazona 17-monopropionāta [B17MP] C_{max} punkta novērtējuma koriģētā ģeometriskā attiecība 84,38 %, 90 % TI 70,22; 101,38).
Gadījumos, kad Foster lietoja ar krājtelpu, maksimālā formoterola koncentrācija plazmā palielinājās par apmēram 68 %, salīdzinājumā ar nefiksētas devas kombināciju (C_{max} punkta novērtējuma koriģētā ģeometriskā attiecība 168,41, 90 % TI 138,02; 205,2). Šo atšķirību klīniskā nozīme ilgstošas lietošanas gadījumā nav zināma.
Formoterola kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC_{0-t}) bija tāda pati kā nefiksētas devas kombinācijai, neatkarīgi no tā vai tika izmantota krājtelpa, vai arī tā netika izmantota. Beklometazona 17-monopropionāta ekvivalence tika pierādīta tikai, lietojot bez krājtelpas, lai gan, izmantojot krājtelpu, AUC_{0-t} 90 % TI bija nedaudz ārpus ekvivalences (punkta novērtējuma koriģētā ģeometriskā attiecība 89,63 %, TI 79,93; 100,50).
Foster lietošana bez krājtelpas izraisīja mazāku beklometazona 17-monopropionāta vai līdzvērtīgu formoterola kopējo sistēmisko iedarbību (AUC_{0-t}) pusaudžiem, salīdzinājumā ar pieaugušajiem. Bez tam, pusaudžiem novērotā abu vielu vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}) bija zemāka nekā pieaugušajiem.
Vienas devas farmakokinētikas pētījumā Foster pediatriskās eksperimentālās zāļu formas (50/6 mikrogrami izsmidzinājumā) lietošana ar AeroChamber Plus® bērniem vecumā no 5 līdz 11 gadiem ar astmu nebija bioekvivalenta attiecībā pret nefiksētas devas kombinācijas beklometazona dipropionātu un formoterolu. Pētījuma rezultāti liecina par zemāku Foster 50/6 inhalēmajmās kortikosteroīda sastāvdaļas AUC_{0-t} un maksimālo koncentrāciju plazmā, salīdzinājumā ar nefiksētas devas kombināciju (beklometazona 17-monopropionāta AUC_{0-t} un C_{max} punkta novērtējuma koriģētā ģeometriskā attiecība attiecīgi 81 %, 90 % TI 69,7; 94,8 un 82 %, 90 % TI 70,1; 94,7). Formoterola kopējā sistēmiskā iedarbība (AUC_{0-t}) bija līdzīga tai, kas novērota nefiksētas devas kombinācijai, bet Foster 50/6 C_{max} bija nedaudz zemāks nekā nefiksētas devas kombinācijai (punkta novērtējuma koriģētā ģeometriskā attiecība 92 %, 90 % TI 78; 108).

Beklometazona dipropionāts
Beklometazona dipropionāts ir priekšzāles ar vāju saistīšanās afinitāti pie glikokortikoīdu receptoriem, kas tiek hidrolizēts ar esterāzes enzīmu palīdzību un pārveidots aktīvajā metabolītā – beklometazona-17-monopropionātā, kam piemīt spēcīgāka lokāla pretiekaisuma aktivitāte salīdzinājumā ar priekšzālēm - beklometazona dipropionātu.

Uzsūkšanās, sadalījums un biotransformācija
Pēc inhalācijas beklometazona dipropionāts ātri tiek absorbēts caur plaušām. Pirms uzsūkšanās notiek plaša tā pārveidošana aktīvajā metabolītā – beklometazona-17monopropionātā ar esterāzes enzīmu starpniecību, kuri ir atrodami lielākajā daļā audu, starpniecību. Aktīvā metabolīta sistēmiskā pieejamība veidojas no uzsūkšanās plaušās (36 %) un kuņģa - zarnu traktā, ja zāles tiek norītas. Norīta beklometazona dipropionāta biopieejamība ir niecīga, taču presistēmiskā pārveidošana par beklometazona-17-monopropionātu izraisa 41 % devas uzsūkšanos aktīvā metabolīta veidā.
Palielinot inhalējamo devu, pastāv aptuveni lineāra sistēmiskās iedarbības palielināšanās.
Absolūtā biopieejamība pēc inhalācijas ir attiecīgi apmēram 2 % un 62 % no sākotnējās neizmainītā beklometazona dipropionāta un beklometazona-17-monopropionāta devas.
Pēc intravenozas ievadīšanas beklometazona dipropionāta un tā aktīvā metabolīta izkliedei raksturīgs augsts plazmas klīrenss (attiecīgi 150 un 120 l/stundā) ar mazu beklometazona dipropionāta izkliedes tilpumu (20 l) līdzsvara koncentrācijā un lielāku tā aktīvā metabolīta izkliedi audos (424 l).
Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir vidēji izteikta.

Eliminācija
Beklometazona dipropionāts, galvenokārt, tiek izvadīts polāru metabolītu veidā, lielākoties ar izkārnījumiem. Beklometazona dipropionāta un tā metabolītu izdalīšanās caur nierēm ir niecīga. Terminālais eliminācijas pusperiods beklometazona dipropionātam un beklometazona-17-monopropionātam ir attiecīgi 0,5 stundas un 2,7 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Beklometazona dipropionāta farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru vai **aknu** darbības traucējumiem, tomēr, tā kā beklometazona dipropionāts tiek ļoti ātri metabolizēts ar esterāzes enzīmu starpniecību zarnu šķidrumā, serumā, plaušās un aknās, izveidojot polārākus produktus – beklometazona-21-monopropionātu, beklametazona-17-monopropinonātu un beklometazonu, nav sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi varētu izmainīt beklometazona dipropionāta farmakokinētiku un drošuma profilu.
Tā kā beklometazona dipropionāts vai tā metabolīti netika atklāti urīnā, nav sagaidāms, ka pacienti ar nieru darbības traucējumiem tiks pakļauti lielākai sistēmiskajai iedarbībai.

Formoterols
Uzsūkšanās un sadalījums
Pēc inhalācijas formoterols tiek absorbēts gan no plaušām, gan kuņģa – zarnu trakta. Inhalētās devas daļa, kas tiek norīta pēc dozētās inhalācijas devas (DID), var svārstīties robežās no 60 % līdz 90 %. Vismaz 65 % no norītās daļas tiek absorbēti no kuņģa - zarnu trakta. Neizmainītu zāļu maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5 - 1 stundas laikā pēc iekšķīgas lietošanas. Formoterola saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir 61 – 64 %, no kuriem 34 % saistās ar albumīnu. Ar koncentrācijām terapeitisko devu robežās netika panākts saistīšanās piesātinājums. Eliminācijas pusperiods, kas noteikts pēc iekšķīgas devas lietošanas, ir 2 – 3 stundas. Formoterola uzsūkšanās pēc 12 līdz 96 µg formoterola fumarāta inhalācijas ir lineāra.

Biotransformācija
Formoterols tiek plaši metabolizēts, un galvenokārt tas notiek, tieši konjugējot pie fenola hidroksilgrupas. Glikuronīdskābes konjugāts ir neaktīvs. Otrs nozīmīgākais metabolisma ceļš ir O-demetilācija, kam seko konjugācija pie fenoliskās 2'-hidroksilgrupas. Formoterola Odemetilācijā iesaistīti citohroma P450 izoenzīmi - CYP2D6, CYP2C19 un CYP2C9. Šķiet, ka aknas ir galvenā metabolisma vieta. Formoterols, terapeitiski nozīmīgās koncentrācijās, neizraisa CYP450 enzīmu nomākumu.

Izkliede
Pie devām robežās no 12 līdz 96 µg, kopējā formoterola izdalīšanās ar urīnu pēc vienreizējas inhalācijas no sausa pulvera inhalatora palielinājās lineāri. Vidēji 8 % un 25 % devas tika izvadīta attiecīgi neizmainītā un kopējā formoterola veidā. Vadoties pēc koncentrācijām plazmā, kas pēc vienreizējas 120 µg devas inhalācijas tika noteiktas 12 veseliem brīvprātīgajiem, vidējais terminālais eliminācijas pusperiods tika noteikts kā 10 stundas. (R,R)– un (S,S)-enantiomēri veidoja attiecīgi aptuveni 40 % un 60 % no neizmainītās zāļu devas, kas tika izvadīta ar urīnu. Pētīto devu robežās abu enantiomēru relatīvā attiecība saglabājās nemainīga, un netika novērotas nekādas pazīmes, kas liecinātu, ka pēc atkārtotas lietošanas viens no enantiomēriem uzkrātos relatīvi vairāk nekā otrs.
Pēc iekšķīgas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem (40 - 80 µg) 6 % - 10 % devas tika konstatēta urīnā neizmainītā veidā. Līdz pat 8 % devas tika konstatēta glikuronīdu veidā.
Kopumā 67 % iekšķīgas formoterola devas izdalās ar urīnu (galvenokārt metabolītu veidā), un atlikušais daudzums izdalās ar izkārnījumiem. Formoterola nieru klīrenss ir 150 ml/min.

Īpašas pacientu grupas
Aknu/nieru darbības traucējumi: formoterola farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem, tomēr, tā kā formoterols galvenokārt izdalās aknu metabolisma rezultātā, pacientiem ar smagu aknu cirozi sagaidāma pastiprināta iedarbība.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar dzīvniekiem novērotā beklometazona dipropionāta un formoterola (lietojot kombinācijā vai atsevišķi) toksicitāte galvenokārt ietvēra ietekmi, kas saistīta ar pārmērīgu farmakoloģisko aktivitāti. Tā attiecināma uz beklometazona dipropionāta imūnsistēmu nomācošo aktivitāti un zināmo formoterola iedarbību uz kardiovaskulāro sistēmu, kas, galvenokārt, tika novērota suņiem. Lietojot kombināciju, netika novērota palielināta toksicitāte vai negaidītu atradņu rašanās.

Reproduktīvajos pētījumos ar žurkām tika novērota no devas atkarīga ietekme. Kombinācija bija saistīta ar samazinātu mātīšu auglību un embriofetālo toksicitāti. Zināms, ka lielas kortikosteroīdu devas

grūsniem dzīvniekiem izraisa augļa attīstības patoloģijas, tajā skaitā aukslēju šķeltni un aizkavētu intrauterīno augšanu. Tādēļ, ļoti iespējams, ka ar beklometazona dipropionāta/formoterola kombināciju saistītā iedarbība radusies beklometazona dipropionāta dēļ. Šī ietekme tika novērota tikai lielas aktīvā metabolīta – beklometazona-17monopropionāta – sistēmiskās iedarbības gadījumā (200 reizes pārsniedzot sagaidāmo līmeni plazmā pacientiem). Turklāt, pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota ilgāka grūtniecība un dzemdības, un šī iedarbība attiecināma uz bēta2 simpatomimētisko līdzekļu zināmo tokolītisko ietekmi. Šāds efekts tika novērots, kad formoterola līmenis mātes plazmā bija mazāks nekā koncentrācija, kas sagaidāma ar Foster ārstēto pacientu plazmā.

Beklometazona dipropionāta/formoterola kombinācijas genotoksicitātes pētījumos netika novērota mutagēna iedarbība. Kancerogenitātes pētījumi ar šo kombināciju nav veikti. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem, kas veikti ar atsevišķām sastāvdaļām, neliecina par kancerogenitātes risku cilvēkiem.
Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par CFC nesaturošās nesējgāzes HFA-134a farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par CFC nesaturošās nesējgāzes HFA-134a farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Norflurāns (HFA-134a)
Bezūdens etilspirts
Sālsskābe

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

21 mēnesis.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Iepakojums, kas satur vienu flakonu ar 120 izsmidzinājumiem vai 180 izsmidzinājumiem
Pirms izsniegšanas pacientam
Uzglabāt ledusskapī (2ºC - 8ºC) ne ilgāk kā 18 mēnešus.

Pēc izsniegšanas
Uzglabāt temperatūrā līdz 25ºC ne ilgāk kā 3 mēnešus.

Iepakojums, kas satur divus flakonus ar 120 izsmidzinājumiem
Pirms lietošanas
Uzglabāt ledusskapī (2ºC - 8ºC).

Pēc pirmās lietošanas reizes
Uzglabāt temperatūrā līdz 25ºC ne ilgāk kā 3 mēnešus.

Flakons satur šķīdumu zem spiediena. Nepakļaut temperatūrai augstākai par 50ºC. Nepārdurt flakonu.

Uzglabāšanas nosacījumus zāļu lietošanas laikā skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Inhalāciju šķīdums alumīnija flakonā (ar pārklājumu iekšpusē) zem spiediena, kas noslēgts dozējošu vārstu un aprīkots ar polipropilēna plastmasas izsmidzinātāju, kuram pievienots iemutnis un plastmasas aizsargvāciņš.

Katrā iepakojumā ir:
1 flakons zem spiediena ar 120 izsmidzinājumiem vai,
2 flakoni zem spiediena ar 120 izsmidzinājumiem katrā vai,
1 flakons zem spiediena ar 180 izsmidzinājumiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Aptiekām
Uz iepakojuma norādiet datumu, kad zāles ir izsniegtas pacientam.
Pārliecinieties, ka laika periods starp izsniegšanas datumu un derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma, ir vismaz 3 mēneši.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse 16/16, 1010 Wien, Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

08-0224

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008.gada 25.septembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011.gada 26.oktobris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2023